

出國報告（出國類別：其他－國際會議）

參加第 21 屆 PIC/S 血液、組織、細胞及新興生醫產品專家圈會議

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署
姓名職稱：陳映樺科長、邱筱婷副稽查員
派赴國家：義大利羅馬
出國期間：104 年 10 月 24 至 11 月 1 日
報告日期：104 年 12 月 29 日

摘要

國際醫藥品稽查協約組織(The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 簡稱 PIC/S)」由來自全球各國之官方藥品 GMP 稽查權責機關所組成，於 2016 年 1 月 1 日起新增香港及克羅埃西亞 2 個正式會員，至 2016 年 1 月 1 日會員數將達 48 個，分屬 45 個國家，遍佈全球五大洲，目前會員仍持續增加中。PIC/S 致力於促進藥品 GMP 法規標準國際協和、稽查品質一致化，為一個互信、互相支持與交流的國際合作組織與平台。其中，PIC/S 專家圈(expert circles)係依不同主題或專業領域而設立，負責研修 PIC/S GMP Guide、稽查備忘錄、建議文件與稽查品質系統等，並提供各國稽查員討論交流 GMP 特殊領域知識的平台，以期達一致化的 GMP 法規標準與稽查品質。

本次「第 21 屆 PIC/S 血液、組織、細胞及新興生醫產品專家圈會議(21st PIC/S Expert Circle Meeting on Human Blood, Tissues, Cells & ATMPs)」於 10 月 26-30 日在義大利羅馬舉辦，主題為「Issues and challenges in inspecting human blood, cells and tissues derived products and ATMPs」，本次會議內容除歐盟國家分享當地人體血液、組織與細胞之管理現況、法規等專題演講，因應新興生醫產品(advanced therapy medicinal products, ATMPs)新增會議內容包括：新興生醫產品之管理現況、法規、GMP 稽查經驗、建置 GMP 廠房的經驗交流等，並透過分組討論擬定「新興生醫產品稽查備忘錄(Aide-mémoire for ATMPs)」，另確認該專家圈未來 2 年之工作目標與任務。參加上述專家圈會議，除了解會員國之人體血液、器官組織細胞處理與保存機構之管理與稽查實務，可考量應用其管理制度之優勢落實於我國現況，並藉此行與他國衛生官員互動及交流，建立多元溝通與藥政管理資訊交流管道，建立國際化稽查制度。

目次

內容

壹、 目的	1
貳、 過程	2
參、 會議內容摘要	4
肆、 心得及建議	15

壹、目的

國際醫藥品稽查協約組織（The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 簡稱 PIC/S）」，由各國藥品 GMP 稽查權責機關所組成之官方國際組織，致力於促進藥品 GMP 法規標準國際協和、稽查品質一致化及加強 GMP 國際合作。於 2016 年 1 月 1 日起新增香港及克羅埃西亞 2 個正式會員，至 2016 年 1 月 1 日會員數將達 48 個，分屬 45 個國家，會員遍佈歐洲（英國等 30 國）、美洲（加拿大、阿根廷、美國）、亞洲（新加坡、馬來西亞及以色列）、非洲（南非）及大洋洲（澳洲）等全球五大洲，目前會員仍持續增加中。

PIC/S 為一個互信、互相支持與交流的國際合作組織與平台，其透過舉辦 PIC/S 會員年度大會、年度研討會、專家圈會議(expert circles meeting)與共同稽查計畫(Joint Visit Program)等活動，提供各國稽查員討論交流 GMP 特殊領域知識的平台，以及提供稽查員訓練活動，以期達一致化的 GMP 法規標準與稽查品質。其中，PIC/S 專家圈(expert circles)係依不同主題或專業領域而設立，負責研修 PIC/S GMP Guide、稽查備忘錄、建議文件與稽查品質系統等，現已設立之專家圈，包括：原料藥、電腦確效、人體血液/組織/細胞、品質風險管理、藥品優良運銷作業(Good Distribution Praticce)等專家圈。各專家圈定期辦理研習，以利稽查員彼此討論及交換 GMP 相關技術之經驗與意見、各國管理現況及國際趨勢，並邀請非會員國家之代表參加。

PIC/S 人體血液/組織/細胞專家圈，原研討範疇僅包括血液、組織、細胞等相關查核，因應新興生醫產品 (advanced therapy medicinal products, ATMPs)之發展與上市，為建立一致查核標準，PIC/S 組織於 2014 年規劃將 ATMPs 納入該專家圈範疇，並更名為「PIC/S 血液、組織、細胞及新興生醫產品專家圈(The PIC/S EXPERT CIRCLE ON HUMAN BLOOD, TISSUES, CELLS & ATMPs)」。本次「第 21 屆 PIC/S 血液、組織、細胞及新興生醫產品專家圈會議(21st PIC/S Expert Circle Meeting on Human Blood, Tissues, Cells & ATMPs)」10 月 26-30 日在義大利羅馬舉辦，主題為「Issues and challenges in inspecting human blood, cells and tissues derived products and ATMPs」，本次會議內容除歐盟國家分享當地人體血液、組織與細胞之管理現況、法規等專題演講，因應新興生醫產品 (advanced therapy medicinal products, ATMPs)新增內容包括：新興生醫產品之管理現況、法規、GMP 稽查經驗、建置 GMP 廠房的經驗交流等，並透過分組討

論擬定「新興生醫產品稽查備忘錄(Aide-mémoire for ATMPs)」，另確認該專家圈未來 2 年之工作目標與任務。本次會議有來自 20 多國、約 120 人參加。

參加上述專家圈會議，除了解會員國之人體血液、器官組織細胞處理與保存機管理與稽查實務，可考量應用其管理制度之優勢落實於我國現況，並藉此行與他國衛生官員互動及交流，建立多元溝通與藥政管理資訊交流管道，建立國際化稽查制度。

貳、過程

一. 行程

出國人員衛生福利部食品藥物管理署陳映樺科長，經奉派於 104 年 10 月 24 日起程赴義大利羅馬參加第 21 屆 PIC/S 血液、組織、細胞及新興生醫產品 ATMPs 專家圈會議；邱筱婷副稽查員則於義大利海外查廠結束後前往會合參加該會議，兩人並於 11 月 1 日返抵國門。行程與工作紀要如下表：

日期	行程／活動
10 月 24-25 日（六~日）	起程（台北－義大利羅馬）
10 月 26-30 日（一~五）	參加第 21 屆 PIC/S 血液、組織、細胞及新興生醫產品 ATMPs 專家圈會議
10 月 31 日-11 月 1 日（六~日）	返程（義大利羅馬－台北）

二. 第 21 屆 PIC/S 血液、組織、細胞及新興生醫產品專家圈會議

(一) 主題：

Issues and challenges in inspecting human blood, cells and tissues derived products and ATMPs

(二) 承辦單位：

義大利 Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

(三) 研討會議程：

第 1 天	
14:00-17:00	專家圈委員行前會議 Co-ordinating Committee Pre-Meeting
18:00-19:00	報到
19:00-21:00	歡迎晚會 Welcome dinner
第 2 天	
9:30-11:00	<p>目前 SoHO 與新興治療法規架構 (Current Regulatory Framework of Substances of Human Origin (SoHO) and Advanced Therapies)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● PIC/S 會員管轄血液、組織、細胞及新興生醫產品之問卷結果(Outcome of the survey on competences of PIC/S Participating Authorities in the field of blood, blood components, plasma derivatives, cells and tissues and Advanced Therapies Medicinal Products (ATMPs)) ● 歐洲法規架構及 SoHO 稽查系統 (The European regulatory framework and the inspection System of SoHO)
11:30-12:30	<ul style="list-style-type: none"> ● 義大利血液系統 (The Italian Blood System) ● 義大利移植系統 (The Italian Transplant System)
13:40-15:10	<ul style="list-style-type: none"> ● EU 聯合活動概述- VISTART (An overview on the EU Joint Action: Vigilance and Inspection for the Safety of Transfusion, Assisted Reproduction and Transplantation – VISTART) ● 聯合活動計畫之技術工作團隊介紹 (The technical work packages of the Joint Action Proposal) ● 英國 ATMPs 管理歷程 (ATMPs – The UK journey so far)
15:40-16:45	<ul style="list-style-type: none"> ● ATMPs 之特定 GMP 指引 (Specific GMP guidelines for advanced therapy medicinal products) ● 義大利 ATMPs 稽查經驗分享 (Experience in Italian inspections of ATMPs)
第 3 天	
8:00–13:00	<p>參觀細胞工廠 (Tour of a Cell factory) 細胞工廠簡介及現場實地參訪</p>
14:45-16:15	<ul style="list-style-type: none"> ● 為 ATMP 之 GMP 規模生產鋪路- 自學術發展至工廠生產 (Paving the way for GMP production of ATMPs: from academic development to industrial production) ● 開發中之基因治療產品之 GMP 經驗分享 (GMP experience in developing Gene Therapy Products)

第 4 天	
9:00 –10:15	血庫查核系統經驗交流 (Experience Exchange of Blood Establishments Inspection Systems) <ul style="list-style-type: none"> ● 血庫及優良操作指引- 以歐洲觀點 (Transfusion services and Good Practice Guidelines, an European perspective) ● 依風險執行血庫血漿管制標準書第三方國家 GMP 查核 (Risk based inspection for 3rd country GMP inspection of blood establishments for plasma master file)
10:30-16:30	循環分組討論 (Rotating Workshops) <ul style="list-style-type: none"> ● Workshop 1–歐洲血液查核計畫及查核訓練 (Workshop on European Blood Inspection project (EuBIS) and Competent Authority Training of Inspections in Europe (CATIE)) ● Workshop 2–移植用組織細胞稽查作業 (Workshop on inspections on Tissues and cells used for transplantation (EuSTITE)) ● Workshop 3–基因治療產品 (Workshop on gene therapy products) ● Workshop 4–新興生醫產品稽查備忘錄 (PIC/S Aide memoire on ATMPs)
第 5 天	
9:00 –10:00	<ul style="list-style-type: none"> ● 西班牙對於醫院減免法規條文 (The approach of the Spanish legislation to European Hospital Exemption Clause) ● 義大利對於 ATMPs 之醫院減免法規 (The Italian regulation on Hospital exemption for ATMPs)
10:00-11:30	分組討論結果報告 (Output from workshops 1 and 4)
11:30-12:15	討論血液、組織、細胞及新興生醫產品專家圈未來目標及指令 (Future objectives and mandate of the PIC/S Expert Circle on Human Blood, Tissues, Cells and ATMPs)
12:15-12:30	專家圈會議總結 Closing Remarks
14:00-16:00	專家圈委員會後會 Co-ordinating Committee Post-Meeting

參、會議內容摘要

一. PIC/S 會員國對於血液、組織、細胞及新興生醫產品管理現況之調查結果

本次問卷主要對於血液、組織細胞、ATMPs 三大部份是否以 GMP 進行查核等議題展開調查，計有 29 個國家回覆，包括：18 個歐洲國家、9 個其他 PIC/S 會員國、2 個 PIC/S 申請國家（巴西及泰國），調查結果摘要如下：

(一) 人體血液、血液製劑產品部分：

1. 大部分國家(28/29)將人體血液/血漿衍生之產品歸類為「藥品」，並以 PIC/S GMP - Annex 14 「Manufacture of Products Derived from Human Blood or Human Plasma」規範進行 GMP 查核，我國亦然。
2. 然而，對於 PIC/S GMP - Annex 14 範疇以外之人類血液(Human Blood)，則有約三分之二的國家(18/29) 不納入藥品管理，但多數國家(20/29)仍會執行相關查核，其中僅有 12 個國家以 GMP 規範進行查核，其餘國家則另訂定有相關血液查核標準。臺灣目前對於血液之查核管理與多數會員國家相仿。

(二) 人體組織與細胞部分：

1. 大多數國家(21/29)未將人體組織與細胞(Human tissues and cells)納入藥品管理，亦未以 GMP 進行查核。
2. 但部分國家(16/29)仍會執行相關查核作業，例如台灣針對移植用人體器官/組織/細胞進行保存庫管理，並執行優良細胞操作規範 (Good Tissue Practice)相關查核工作。

(三) 新興生醫產品 ATMPs 部份：

1. 大多數的國家對於 ATMPs，不論是在臨床試驗 (Investigation)階段(25/29)，或產品上市後(Market Use) 階段(27/29)，皆歸類為「藥品」，並以 PIC/S GMP - Annex 2 「Manufacture of Biological Medicinal Substances and Products for Human Use」規範進行 GMP 查核，臨床試驗 (Investigation)階段(23/29)，或產品上市後(Market Use) 階段(24/29)。我國亦然，然對於臨床試驗 (Investigation)階段則另以細胞組織優良操作規範 (Good Tissue Practice)進行查核。
2. 本次調查再將新興生醫產品 ATMPs 依 「自體或異體來源

(autologous/allogeneic)」、「細胞處理程度(minimal/substantial manipulation)」及「同源/非同源使用(homologous /non-homologous)」，分類為 8 大類（詳下表）；並分別針對「臨床試驗 (Investigation)階段」及「產品上市後(Market Use) 階段」進行調查。

<i>Category of Product</i>	<i>Source</i>	<i>Degree of Manipulation</i>	<i>Intended Use</i>
Category A	Autologous	Minimal	Homologous
Category B	Autologous	Substantial	Non-homologous
Category C	Autologous	Minimal	Non-homologous
Category D	Autologous	Substantial	Homologous
Category E	Allogeneic	Minimal	Homologous
Category F	Allogeneic	Substantial	Homologous
Category G	Allogeneic	Minimal	Non-homologous
Category H	Allogeneic	Substantial	Non-homologous

(1) 該 8 大類 ATMPs 產品是否視為藥品管理：

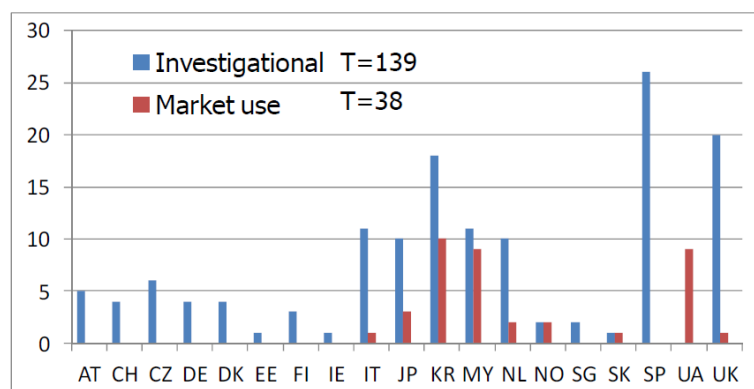
<i>Category of Product</i>	臨床試驗階段	產品上市後 階段
Category A	是： 4 個國家 否：16 個國家 討論中：9 個國家	是： 4 個國家 否：16 個國家 討論中：9 個國家
Category B	是：19 個國家 否： 2 個國家 討論中：8 個國家	是：19 個國家 否： 2 個國家 討論中：8 個國家
Category C	是：17 個國家 否： 4 個國家 討論中：8 個國家	是：17 個國家 否： 4 個國家 討論中：8 個國家
Category D	是：18 個國家 否： 3 個國家 討論中：8 個國家	是：18 個國家 否： 3 個國家 討論中：8 個國家
Category E	是： 5 個國家 否：10 個國家 討論中：14 個國家	是： 5 個國家 否：10 個國家 討論中：14 個國家
Category F	是：19 個國家 否： 2 個國家 討論中：8 個國家	是：19 個國家 否： 2 個國家 討論中：8 個國家
Category G	是：16 個國家 否： 3 個國家 討論中：10 個國家	是：16 個國家 否： 3 個國家 討論中：10 個國家
Category H	是：19 個國家 否： 2 個國家	是：19 個國家 否： 2 個國家

	討論中：8 個國家	討論中：8 個國家
--	-----------	-----------

(2) 該 8 大類 ATMPs 產品要求符合 GMP 規範，並執行查核：

Category of Product	臨床試驗階段	產品上市後 階段
Category A	是： 3 個國家 否：16 個國家 討論中：10 個國家	是： 2 個國家 否：17 個國家 討論中：10 個國家
Category B	是：19 個國家 否： 2 個國家 討論中：8 個國家	是：18 個國家 否： 2 個國家 討論中：8 個國家
Category C	是：16 個國家 否： 4 個國家 討論中：9 個國家	是：14 個國家 否： 5 個國家 討論中：10 個國家
Category D	是：19 個國家 否： 2 個國家 討論中：8 個國家	是：17 個國家 否： 2 個國家 討論中：10 個國家
Category E	是： 3 個國家 否：15 個國家 討論中：11 個國家	是： 2 個國家 否：16 個國家 討論中：11 個國家
Category F	是：17 個國家 否： 2 個國家 討論中：10 個國家	是：16 個國家 否： 2 個國家 討論中：11 個國家
Category G	是：14 個國家 否： 6 個國家 討論中：9 個國家	是：14 個國家 否： 5 個國家 討論中：10 個國家
Category H	是：16 個國家 否： 2 個國家 討論中：11 個國家	是：16 個國家 否： 4 個國家 討論中：12 個國家

(3) 計有 19 個國家進行 ATMPs 製造廠所之許可，包括臨床試驗階段製造場所 139 家，及產品上市階段製造場所 38 家。



資料來源：第 21 屆 PIC/S 血液、組織及細胞專家圈會議講義資料

二. 歐洲現行人體器官組織物法規架構與及 SoHO(Substances of Human Origin)稽查系統

依歐盟運作條約第 168 條款(The Treaty of the Functioning of the European Union Article 168)明定保障人類健康由各歐盟會員國主管，而歐盟執委會(European Commission, EC)則扮演輔助國家政策及鼓勵會員國與第三方國家之合作，雖其中未包含一些血液組織細胞之安全議題，但在第 168 條款 4(a)中明確授權 EC 對於人類細胞組織物、血液及血液衍生物制訂相關品質及安全之標準。因此歐盟建立 EU SoHO(Substances of Human Origin)計劃，歐盟定義之 Substances of Human Origin，包括「人體血液與血品(Blood and blood components)」、「人體細胞組織物(Tissues and Cells)」及「人體器官(Organs)」，在此計畫之下發布了 3 個相關的指令，分別為：

(一) 人體血液與血品：Directive 2002/98/EC

為人類血液與血液成分之收集、檢驗、製備、貯存與配送之品質與安全標準(Standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components)；並接續制訂相關規範，包括：

- 2004/33/EC：技術要求(technical requirements for blood)
- 2005/61/EC：不良反應之追溯與通報(traceability / notification of SAREs)
- 2005/62/EC：血液機構品質系統(quality system for blood establishments)」

(二) 人體細胞組織物：Directive 2004/23/EC

為人類組織與細胞捐贈、採集、檢驗、處理、保存、貯存與配送之品質與安全標準(standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells)；並接續制訂相關規範，包括：

- 2006/17/EC：捐贈、採集、檢驗等技術要求(technical requirements for donation, procurement and testing)

- 2006/86/EC：不良反應之追溯與通報，及編碼、處理、保存與運送等技術要求(traceability, notification of SAREs and technical requirements for coding, processing, preservation, storage and distribution)
- 2015/565/EC：針對 Directive 2006/86/EC，修訂人體細胞組織物之編碼(the coding of human tissues and cells)技術要求。
- 2015/566/EC：輸入組織/細胞之安全與品質標準認定作業(procedures for verifying the equivalent standards of quality and safety for imported tissues and cells)

(三) 人體器官：Directive 2010/45/EU

為人類器官移植之品質與安全標準(standards of quality and safety of human organs intended for transplantation)。

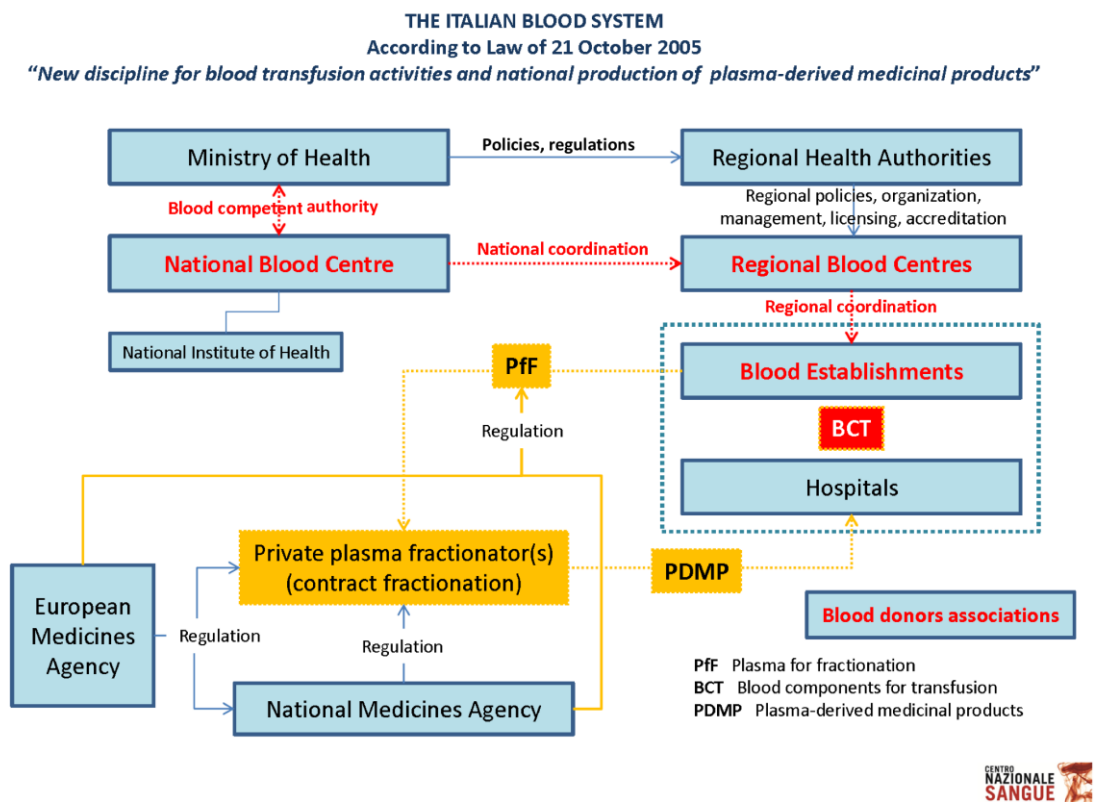
歐盟 SoHO 計畫之法規範疇，並未涵蓋臨床應用階段；血液/組織/細胞若再經製造過程(例如：ATMPs、血漿原料製成之血液製劑等)，亦不受 SoHO 相關法令規範，另需符合藥品相關法規。

歐盟 SoHO 稽查系統方面，由會員國負責管理相關機構，並執行查核任務，每次查核不超過 2 年期間。歐盟 EC 則扮演促進查核制度與標準的角色，包括每年 2 次邀集各會員國主管機關召開會議，出版指導文件，例如：2015 年出版「細胞組織務查核操作手冊(Operational Manual on Inspection of Tissue and Cell Procurement and Tissue Establishments)」，並啟動相關聯合訓練計畫，例如：VISTART 專案計畫(Vigilance and Inspection for the Safety of Transfusion, Assisted Reproduction and Transplantation)，是由會員國官方成員組成，在預警及稽查輸血、人工生殖及移植之安全，其共有 10 個工作小組，針對預警通報、查核、稽查訓練等進行分工。或聯合查核專案計畫提供盟員會員國稽查員相關聯合訓練課程，例如：CATIE (Component Authority Training of Inspections in Europe)。

三. 有關人體血液機構之管理 (BLOOD)

(一)義大利血液機構之管理

義大利的全民健康服務(National Health Service)由 21 個地區衛生主管機關管理，並有全民健康照護服務基金(national health-care fund)支應，而衛生部(Ministry of Health)則主管相關法規，管控預算、定義基本健康照護服務(LEA)等，基本健康照護服務(LEA)如：成分血製備、輸血、輸注藥品等。義大利之血液管理系統如下圖：



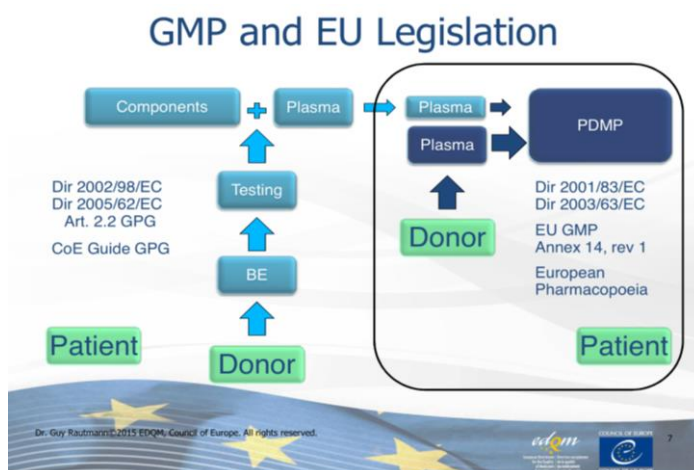
資料來源：第 21 屆 PIC/S 血液、組織及細胞專家圈會議講義資料

在義大利之血液本身為非盈利，包含造血幹細胞，皆不得向受贈者收費，但是在製造及運送血液與血液製劑時會衍生費用。同時血液、血液製劑也是自給自足(self-sufficiency)，每年衛生部發佈血液與血液製劑自給自足計畫，自 2008 年至今，共有 8 個年度血液自給自足計畫。對於血液與血液製劑之品質及安全要求也依照歐盟法規有效執行，對於捐血機構之血漿原料、血液製劑製備則須符合優良製造規範(GMP)，另一部分醫療使用之血品如：紅血球、血小板、冷凍血漿則須符合優良規範(GP)。

(二)歐洲對於血液機構之 GMP 規範

國際上有三份關於血液機構的規範，分別自(1) 國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)制定之「PIC/S GMP Guide for Blood Establishment」;(2)WHO 制定之「WHO Guidelines for Blood Establishments(TRS 961, Annex 4)」;(3)EDQM/歐洲委員會 Council of Europe 所制訂之「Guide to the preparation, Use and Quality Assurance of Blood components」。在 EDQM/Council of Europe 與 EU committee 合作之「Good Practices Guidelines for Elements of the Quality System」於 2013 採用並公佈於 EDQM 網頁，於 2015 合併在第 18 版的「Guide to the preparation, Use and Quality Assurance of Blood components」中。

歐盟對於血品與血漿之管理架構與法源，有關捐血者之合適性、血液之採集、檢測、製備、貯存、運送等需符合 Directive 2002/98/EC、2005/62/EC、歐洲委員會 (CoE) 的優良規範 (Good Practices Guidelines)。此外，若血品經進一步製備為血液製劑其製造、儲存，另需符合 Directive 2001/83/EC、2003/63/EC、EU GMP Guide Annex 14、歐洲藥典之規定。然而，在規範血液製劑的 EU GMP Guide Annex 14，要求血液採集與檢驗部分的品質系統依據 Directive 2005/62/EC 之第 2.2 條說明，惟該章節未有實質內容，需再授權引自優良規範(Good Practices Guidelines)的內容，因此，目前歐盟 EU28 會員其法規上的漏洞正等待歐盟執委會 / DG SANTE 決策，另一方面，歐洲委員會(CoE)37 個會員所屬的輸血委員會(CD-P-TS)則已請專家著手研擬完整的法規，預定將於 2017 年再改版其優良規範(Good Practices Guidelines)為 19 版，並依 GMP 項目進行編修。



資料來源：第 21 屆 PIC/S
血液、組織及細胞專家圈會
議講義資料

四. 有關新興生醫產品 ATMPs 之管理 (advanced therapy medicinal products)

(一)ATMPs 之特定 GMP 指引

新興生醫產品分為基因治療、體細胞治療及組織工程，且歸屬於藥品管理。在歐洲藥物管理局(EMA)下設有新興治療委員會(Committee for Advanced Therapies,CAT)，負責管理新興生醫產品之品質、安全性與有效性。關於歐盟的新興生醫產品相關法規除依據 Regulation 1934/2007 第 5 條，歐盟執委會(EU Commission)在諮詢 EMA 後應另訂定指引細節；另外，亦有 GMP 規範之附則 2 提及人用生物原料藥及產品之內容。

因新興生醫產品之特殊性如:起始原料、生物多樣性、小批量、短架儲期、製程等，導致對於產品之品質要求受到挑戰。對於新興生醫產品之專用 GMP，經諮詢後列出 3 個目標如下:對於新興生醫產品特質適用 GMP 要求、減輕負擔、促進產品開發者了解相關義務。

對於新興生醫產品適用 GMP 要求，如供應商(組織庫)可要求起始原料鑑別；生物多樣性可針對檢驗需求、起始原料之取樣、確效；以及在醫院施打時醫師的再調劑進行要求。

對於減輕負擔的部分，原則上應著重於結果而非要求細節。例如可以接收操作背景在 C 級區或 D 級區，惟該彈性不適用於商品化或重要的臨床試驗產品。此部分並非與民眾健康妥協，關鍵性的製程操作觀念仍應遵守，如不同產品間的清潔確效。

雖然，諮詢文件並不代表歐盟執委會，但可作為尋求業者意見的工具，並可藉此評估其意見，有助未來制定新興生醫產品之專法。

(二)義大利查核 ATMPs 製造廠經驗分享

依歐盟 Regulation 1934/2007，新興治療分為基因治療、體細胞治療及組織工程。基因治療產品又可分為病毒載體與非病毒載體，又依 Directive 2009/120 若重組載體使用於治療感染性疾病者，則非屬基因治療產品；體細胞治療及組織工程則通常伴隨細胞組成呈現，如：細胞懸浮液、細胞聚合物或可能結合醫療器材。然而，ATMPs 產品在歐洲上市的非常

少，絕大多數都還在臨床研究階段。ATMPs 會遇到的議題有以下幾項：在學術單位製造、病人專一性與鑑別、捐贈者狀態、細胞數量有限、細胞脆弱性、產品回收、法規需求、產品在醫院調劑等。舉例而言，在學術單位製造常見狀況，通常人力及資金來源有限，若位於醫院的製造場所，則須仰賴醫院資源如醫令系統來管理捐贈者、病人及產品，及醫院的檢驗、貯存與供應商等。雖然礙於條件限制，但義大利製造場所的無菌作業區仍依 Annex 1 之 A/B/C/D 級區進行潔淨分級；另外，病人專一性與鑑別部分，對於自體細胞，其捐贈者即為受贈者，在法規上的衝突則為捐贈者個資保護的部分，然而事實上病患號碼等於捐贈者號碼，所以編碼系統非常重要，要能非常清楚追溯誰的細胞。若捐贈者為感染病帶原，其操作環境需隔離，防止交叉污染，且一次只能操作一位病人；對於產品可能在醫院再進行調劑，如稀釋 medium、進行潤洗離心等，可能影響產品成分、濃度，或將產品曝露在環境中，上述步驟仍無法確保是否影響臨床使用結果。上述問題，牽涉到 GMP 品質系統的導入，亦需要大量經費來完成，從研究規模的培養到 GMP 的量產並非不可能的任務。

(三)西班牙執行「醫院減免符合所有新興生醫產品規範(European Hospital Exemption Clause)」之經驗

依據歐盟 Regulation 1394/2007/EC 第 28 條及 Directive 2001/83/EC 第 3 條，製造及使用非例行之新興生醫產品，可排除在工廠製造之藥品規範 Directive 2001/83/EC 外。亦即，醫院在符合特定條件之下，進行 ATMPs 製備時，可以排除執行部分規範。一般來說，減免部分新興生醫產品規範(European Hospital Exemption Clause)之要件，包括：(1)非例行製備；(2)依一般新興生醫產品品質標準製備；(3)在同一會員國使用；(4)在醫院使用；(5)於特定醫師執行；(6)符合依病患個人的醫療處方。

西班牙於 2014 年發佈了 Royal Decree 477/2014 法規規範非工廠化製造之新興生醫產品，該類產品仍需經查核，並經專一核准才能執行，雖對於醫院不核發製造許可，但核發 GMP 證書。這類產品在 Regulation 1394/2007/EC 法規施行之前已有一定的使用歷史經驗，例如：自體軟骨細胞植入(Autologous chondrocyte implantation)、角質細胞的燙傷治療(Keratinocytes for burn treatment)、眼輪部幹細胞治療眼角膜損傷

(Limbo corneal stem cells for treatment of corneal lesions)等。醫院減免產品申請後經核准，將給予 3 年效期，定期更新時需提供西班牙 AEMPS 年度報告。

(四)義大利執行「醫院減免符合所有新興生醫產品規範(European Hospital Exemption Clause)」之經驗

絕大多數的新興生醫產品非恩慈療法(compassionate use)，亦非仿單外使用(off-label use)，定義於 Regulation 1394/2007 中的醫院減免為非例行製備，符合品質標準，在同一會員國的另一醫院，依照醫師指示並依病人客製化的產品。在義大利，醫院減免的新興生醫產品生產及使用皆須經義大利藥品管理局(AIFA)核准。

生產許可部分，需有生產規格如：起始原料來源安全性、製程步驟、製程中管制、無菌操作確效、生產風險評估等，另需生產三批次並經分析，內容涵蓋鑑別、無菌性、內毒素、黴漿菌、不純物、效價、存活率、致癌性、細胞數、劑量、安定性等項目。

另一方面，使用許可之審查，則考量無治療選擇、屬緊急狀況且具生命威脅，依據其使用原因，先前臨床經驗與品質，以及非臨床與臨床數據，作為最終風險利益評估。然而，對於使用不同適應症時，應重新取得使用許可。

生產及使用方面適用的指引有 Annex I、Directive 2001/83 Part IV、新興生醫產品之最小品質及非臨床數據要求指引 guideline on the minimum quality and non-clinical data for certification of advanced therapy medicinal products(EMA/CAT/486831/2008/corr)、人類細胞藥品指引 guideline on human cell-based medicinal products (EMA/CHMP/410869/2006)。醫師的義務則是遵守 GCP、保持產品及病患的追溯性與藥物主動監視。關於數據的監控，則須每月向義大利藥品管理局(AIFA)回報。

綜合上述，在義大利對於醫院減免之新興生醫產品為無治療選擇、非恩慈療法、非仿單外使用，其仍必須確保符合 GMP 製造的品質。

肆、心得及建議

- 一. 因應未來新興生醫產業之發展，應持續培訓該領域之稽查員，並向業者宣導 GMP 觀念，以確保新興生醫產品製造品質安全與國人健康。

雖我國尚未有上市之新興生醫產品，目前皆為臨床研究階段，隨新興生醫產品之發展，近年已積極制定相關規範，如人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準、人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準、人類細胞治療產品查驗登記審查基準，其中要求查驗登記階段之新興生醫產品之製造應符合 GTP 與 GMP 規範。

鑑於我國於臨床試驗之 GTP 規範與 GMP 規範之要求、範圍、法規層面差異，業者於新興生醫產品查驗登記時須提出 GMP 評鑑，勢必出現符合性斷層，建議推動新興生醫產品製造場所之 GMP 輔導計劃，提早將 GMP 要求導入擬上市產品之製造場所，建立業者通過 GMP 評鑑之信心。

然而，國內尚未有通過 GMP 評鑑之新興生醫產品工廠，我國對於新興生醫產品之 GMP 稽查經驗仍為起步階段，且除新興生醫產品本質為多樣性，其製程亦多變化，故應積極培養橫跨生物科技領域知識之 GMP/GTP 稽查員，自國際學習相關稽查案例，以確保新興生醫產品安全與國人健康。

- 二. 加強人體細胞組織物之安全與品質管理之國際交流，善用及整合國際資源，達到保障再生醫療安全與國人健康之目的。

整體而言，歐盟現有多項關於人類細胞組織物、血液及血液衍生物品質及安全之專案計劃，及委員會如輸血委員會 CD-P-TS (The European Committee on Blood Transfusion)、新興治療委員會 CAT (Committee for Advanced Therapies) 等，並逐年健全其人體細胞組織物的管理制度，致力於確保人體細胞組織物之安全與品質管理的目標。我國同樣積極健全管理制度，其過程透過技術期刊或網路蒐集新知，惟仍欠缺實際管理制度應用掌握度，建議透過參與國際訓練課程更能直接的掌握國際動向，除獲邀請各國官方人員來台辦理國際研討會機會外，過程中與各國專家進行交流、管理制度確認，將更有助善用及整合國際資源。

另，下一屆 PIC/S 血液、組織及細胞專家圈研習活動已有香港、捷克有意舉行，建議持續派員參加該國際研習活動，除掌握國際發展趨勢，作為我國施政考量，並透過持續的參與，有助與各國管理權責人員創造非正式的溝通管道，促進彼此交流與發展合作關係。